

基于网络药理学探讨金钗石斛和霍山石斛治疗阿尔茨海默病的作用机制

李莉¹, 宋琳^{2*}, 安淑荣¹, 朴钟源^{3*}, 楚魏¹, 柯秋怡²

1. 黑龙江中医药大学 基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 惠州学院 生命科学学院, 广东 惠州 516007

3. 惠州市第三人民医院 广州医科大学附属惠州医院 神经内科二区, 广东 惠州 516002

摘要: **目的** 基于网络药理学探讨及比较金钗石斛 *Dendrobium nobile* Lindl. 和霍山石斛 *D. huoshanense* 活性成分治疗阿尔茨海默病的作用机制。 **方法** 基于中国知网、万方和 PubMed 数据库收集金钗石斛、霍山石斛的有效成分; PubChem 平台查询活性成分结构; SwissADME 平台筛选金钗石斛、霍山石斛活性成分的靶点; SwissTargetPrediction 平台预测各活性成分的作用靶点; GeneCards 和 OMIM 数据库检索阿尔茨海默病相关靶点; Cytoscape 3.9.1 构建“活性成分-疾病-靶点”网络图; String 数据库分析并构建药物与疾病的蛋白质相互作用 (PPI) 网络; 利用 Metascape 进行基因本体 (GO) 功能及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。 **结果** 共获得金钗石斛有效成分 84 个, 核心成分为 crepidatin、N-isopentenyl-6-hydroxydendroxinium、3-O-methylgigantol 等; 霍山石斛有效成分 56 个, 核心成分为 erianin、dendrocrepine、dendrocandin U 等; 金钗石斛和霍山石斛映射疾病靶点分别为 255、243 个, 共同靶点 208 个, 核心靶点为蛋白激酶 B (Akt)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH)、白蛋白 (ALB) 等; GO 功能和 KEGG 富集分析结果显示, 金钗石斛、霍山石斛治疗阿尔茨海默病的共同作用部位主要在树突; 主要通路为磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K)-Akt 信号通路、神经退行性变的途径-多种疾病、阿尔茨海默病通路等。此外, 金钗石斛可作用于神经元细胞体, 调节 Toll 样受体信号通路; 霍山石斛可作用于轴突, 调节丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路。 **结论** 金钗石斛与霍山石斛都可能通过不同成分和不同通路治疗阿尔茨海默病。 **关键词:** 金钗石斛; 霍山石斛; 网络药理学; 阿尔茨海默病; 毛兰素; 玫瑰石斛碱; 蛋白激酶 B; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; 白蛋白

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2023)08-1919-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.08.015

Mechanism of *Dendrobium nobile* and *Dendrobium huoshanense* in treatment of Alzheimer's disease based on network pharmacology

LI Li¹, SONG Lin², AN Shu-rong¹, PIAO Zhong-yuan³, CHU Wei¹, KE Qiu-yi²

1. School of Basic Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. School of Life Sciences, Huizhou University, Huizhou 516007, China

3. Department of Neurology, Huizhou Third People's Hospital, Guangzhou Medical University, Huizhou 516002, China

Abstract: Objective To explore and compare the differences in the mechanism of action between the *Dendrobium nobile* and *Dendrobium huoshanense* in treatment of Alzheimer's disease. **Methods** The components of *Dendrobium nobile* and *Dendrobium huoshanense* were searched from literature of CNKI, WanFang, and PubMed database. The active components structure were searched by PubChem. SwissADME platform screen the active ingredient target of *Dendrobium nobile* and *Dendrobium huoshanense*. Both targets were predicted by SwissTargetPrediction database. Targets associated with Alzheimer's disease were retrieved in both Genecards and OMIM databases. The “active component – disease – target” network was constructed by Cytoscape 3.9.1 software. PPI network between drugs and diseases was constructed by String database. GO and KEGG results were performed by Metascape. **Results** The results showed *Dendrobium nobile* were 84 effective components, for example crepidatin, N-isopentenyl-6-hydroxydendroxinium, and 3-O-methylgigantol so on, and 255 targets. *Dendrobium huoshanense* were 56 effective components, for

收稿日期: 2023-06-08

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81673860); 广州医科大学科研能力提升计划项目 (广医发[2023]16 号)

作者简介: 李莉, 女, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治痴呆机制研究。E-mail: lili1329819@163.com

*通信作者: 宋琳, 女, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为中医药防治老年痴呆机制研究。E-mail: drsonglin@163.com

朴钟源, 男, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向为认知障碍发病机制及药物干预机理研究。E-mail: piaozhongyuan@126.com

example erianin, crepidamine, and dendrocandine U so on, and 243 targets. Their common targets have 208, such as Akt1, GAPDH, and ALB. The results of GO and KEGG showed that the common site of action of Alzheimer's is dendrites, and the main signaling pathway is PI3K-Akt signaling pathway, pathway of neurodegeneration-multiple diseases, and Alzheimer disease. And *Dendrobium nobile* the site of action of Alzheimer's is neuronal cell body, and the main the main signaling pathway is Toll-like receptor signaling pathway. And *Dendrobium huoshanense* the site of action of Alzheimer's is axon, and the main the main signaling pathway is MAPK signaling pathway. **Conclusion** They may act in Alzheimer's through different components and different pathways.

Key words: *Dendrobium nobile*; *Dendrobium huoshanense*; network pharmacology; Alzheimer's disease; erianin; crepidamine; Akt1; GAPDH; ALB

阿尔茨海默病是一种涉及认知功能障碍和精神行为异常的中枢神经系统退行性疾病,其早期临床表现为短期记忆障碍,伴有进行性加重,后期还会出现认知、判断和定向功能的异常^[1-2],对患者及其家庭造成了不可磨灭的影响,也大大加重了社会医疗负担。但是阿尔茨海默病的病理机制复杂目前尚未完全清楚,相继出现了以 β -淀粉样蛋白(A β)、tau 蛋白、胆碱能损伤、免疫炎症和肠道微生物群等为代表的学说。随着全球老龄化的到来,阿尔茨海默病已经成为重大公共卫生问题。有研究表明,我国 65 岁以上痴呆患病率 6.6%,并呈每 5 年增长 1 倍以上的趋势,80 岁以上老年人痴呆患病率也达到了 22%,预计 21 世纪中叶痴呆患者会随老年人口的增加达到 2 000 万^[3]。

金钗石斛 *Dendrobium nobile* Lindl.、霍山石斛 *D. huoshanense* C. Z. Tang et S. J. Cheng 同属于兰科石斛属药用植物,历史悠久。《神农本草经》记载石斛补五藏,虚劳羸瘦,强阴,长期服用可以厚肠胃,达到轻身延年的功效。《名医别录》记载:“益精,补内绝不足,平胃气,定志除惊”。《药性本草》记载石斛益气除热,可以健阳,补肾积精,益肾气,益力。现代研究表明,石斛具有保护神经、抗衰老等作用^[4]。王龙海^[5]、李菲等^[6]发现石斛可以通过抑制神经元凋亡和 tau 蛋白过度磷酸化、调节小鼠海马线粒体和突触等多种途径改善与年龄相关的记忆力下降,与阿尔茨海默病发病机制及主要临床表现高度契合。此外,金钗石斛主要成分为生物碱类、菲类以及联苲类等,而霍山石斛主要成分为大分子多糖及小分子物质联苲类、黄酮等,所以由于产地分布较为广泛,气候、温度、日照、水分、土壤等因素均会导致不同品种石斛中的有效成分、具体起作用的成分、作用靶点甚至作用通路都会存在一定程度差异,但这种差异尚未完全清楚,一定程度限制了临床治疗用药,所以探究金钗石斛与霍山石斛药用价值的差异有广泛的研究前景^[6-11]。

网络药理学的优势在于从系统生物学理论出发,可以通过多成分、多靶点探究药物的作用机制,这种方法与中药具有复杂成分的特点高度契合,所以可以利用网络药理学构建石斛与疾病的“药物-活性成分-疾病-靶点”网络模型,可以揭示金钗石斛与霍山石斛中复杂的作用机制,进而从整体层面研究和把握中药对疾病的影响,对二者成分、作用靶点以及作用通路进行比较,其成果可为临床治疗用药、新药研发等提供思路和理论支持^[12]。

1 材料与方法

1.1 中药活性成分的查找与筛选

通过中国知网、万方、PubMed 收集金钗石斛、霍山石斛成分^[10-11, 13-17],在 PubChem 数据库检索和 ChemDraw20 软件中绘制金钗石斛和霍山石斛的化学分子结构式,保存各结构式(*sdf)的结构。将获得的结构图导入 SWISS ADME 平台,按照符合满足“GI absorption=high”“可透过血脑屏障=yes”以及满足类药性五原则的标准筛选中药活性成分。

1.2 预测中药活性成分的潜在靶点

将筛选出的符合要求的活性成分分别输入到 SwissTargetPrediction 数据库,下载活性成分相关信息,获得 probability>0 的靶点,将收集到的靶点进行整合、去除重复值等,分别获得金钗、霍山石斛活性成分的潜在靶点。

1.3 疾病靶点的收集

将“Alzheimer's disease”输入到 GeneCards 数据库进行检索,多次取中位数,最后选取 relevance score>12 的靶点;输入到 OMIM 数据库进行检索,获得所有阿尔茨海默病相关靶点,将二者进行并列、合并、去重处理,即获得相应疾病靶点。

1.4 药物成分及其预测靶点的比较

将金钗、霍山石斛的活性成分输入到 Venny 2.1.0,做出金钗石斛与霍山石斛成分 Venn 图;将金钗石斛、霍山石斛各自预测总靶点分别与疾病靶点输入到 Venny 2.1.0 做 Venn 图,即各自与疾病的交

集靶点；将金钗石斛、霍山石斛各成分预测靶点分别与疾病靶点输入到 Venny 2.1.0 做 Venn 图；将金钗石斛 - 疾病交集靶点与霍山石斛 - 疾病交集靶点输入到 Venny 2.1.0 做 Venn 图。

1.5 “活性成分 - 疾病 - 靶点”网络的构建

准备金钗石斛、霍山石斛活性成分 - 疾病 - 靶点相关文件，导入到 Cytoscape 3.9.1 软件，利用其绘制活性成分 - 疾病 - 靶点作用网络图，计算 degree 值，节点大小及颜色深浅按 degree 值大小调节，degree 值越大，节点越大，颜色越深。

1.6 关键靶点蛋白相互作用 (PPI) 网络构建

分别将金钗石斛核心靶点、金钗石斛 - 疾病与霍山石斛 - 疾病交集靶点、霍山石斛核心靶点导入到 STRING 数据库中进行 PPI 网络分析，将物种设置为“Homo Sapien”“minimum required interaction scor”中选择“medium confidence>0.4”，选择“hide disconnected nodes in the network”，其他默认系统设置，下载 TSV 文件。将其导入 Cytoscape 3.9.1 软件，在 CytoNCA 插件中筛选出 degree 值大于平均数的关键靶点，制作 PPI 网络图。

1.7 基因本体 (GO) 功能和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析

分别将金钗石斛核心靶点、金钗石斛 - 疾病与霍山石斛 - 疾病交集靶点、霍山石斛核心靶点导入 Metascape 进行 GO 功能以及 KEGG 通路富集分析，GO 富集分析主要包括生物过程 (BP)、细胞组分 (CC) 以及分子功能 (MF)，筛选 GO 功能富集分析前 10 项结果制成柱状图进行可视化；筛选 KEGG 通路富集分析前 20 条通路制成气泡图进行可视化。

2 结果

2.1 中药活性成分的查找与筛选

在数据库收集到金钗石斛成分共 185 个，霍山石斛成分 119 个，将获得 (*sdf) 的结构导入到 SWISS ADME 平台，满足 1.1 项下筛选要求后，获得金钗石斛有效活性成分 84 个，霍山石斛有效活性成分 56 个，见表 1、2。

2.2 中药活性成分靶点的预测

选择 SwissTargetPrediction 平台预测的各活性成分中 probability>0 的靶点，获得金钗石斛有效活性成分预测靶点 776 个，霍山石斛有效活性成分预测靶点 762 个。

2.3 疾病靶点的收集

GeneCards 数据库中预测的阿尔茨海默病疾病

靶点 12 814 个，筛选后获得疾病靶点 1 312 个；OMIM 中预测阿尔茨海默病疾病靶点 278 个，将二者合并、去重后共获得疾病靶点 1 474 个。

2.4 药物成分及其预测靶点

将最终获得金钗石斛和霍山石斛有效活性成分的预测靶点分别与疾病靶点做 Venn 图，共获得金钗石斛 - 疾病交集靶点 255 个，霍山石斛 - 疾病靶点 243 个；将以上二者做 Venn 图，获得共同靶点 208 个，在阿尔茨海默病预测靶点中，金钗石斛相对于霍山石斛差异靶点 47 个，霍山石斛相对于金钗石斛差异靶点 35 个，见图 1A~D。

2.5 “活性成分 - 疾病 - 靶点”网络图

利用 Cytoscape 3.9.1 软件，按 degree 值进行调整后最终得到有 422 个节点，3 387 条边的“活性成分 - 疾病 - 靶点”网络图。网络图中圆形节点 (node) 代表成分，方形节点代表预测的靶点，边 (edge) 表示活性成分和作用靶点的相互作用关系。网络图中金钗石斛 degree 值排名前 10 位的活性成分为 JC40、JC5、JC37、JC38、JC45、A6、JC41、JC43、JC21、JC30；霍山石斛 degree 值排名前 10 位的活性成分为 HS31、HS28、HS19、HS11、HS47、A6、HS8、HS7、HS44、HS45。以上可能为主要抗阿尔茨海默病主要活性成分，见图 2。

2.6 PPI 网络拓扑分析

将金钗石斛 - 霍山石斛共同靶点导入 String 平台，获得节点数 208，边数为 3 634 的 PPI 网络图 ($P<0.01$)；将金钗石斛差异靶点输入到 String 平台，获得节点数 47，边数 143 的 PPI 网络图 ($P<0.01$)；将霍山石斛差异靶点输入到 String 平台，获得节点数 35，边数 45 的 PPI 网络图 ($P<0.01$)，分别获得 TSV 文件，将其导入 Cytoscape 3.9.1 软件，在 CytoNCA 插件中筛选 degree 值较高靶点，重新调整网络，获得金钗石斛 - 霍山石斛共同靶点节点数为 65，边数为 1 258 的 PPI 网络；金钗石斛差异靶点节点数为 13，边数为 54 的 PPI 网络图；霍山石斛差异靶点节点数为 8，边数为 14 的 PPI 网络图，见图 3~5。

2.7 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

分别将 208 个金钗石斛 - 霍山石斛共同靶点、47 个金钗石斛差异靶点、35 个霍山石斛差异靶点呈递到 Matescape 数据库进行 KEGG 通路注释分析和 GO 功能分析。按数量值从大到小排列，筛选前 20 条 KEGG 通路注释分析和 GO 功能分析结果，

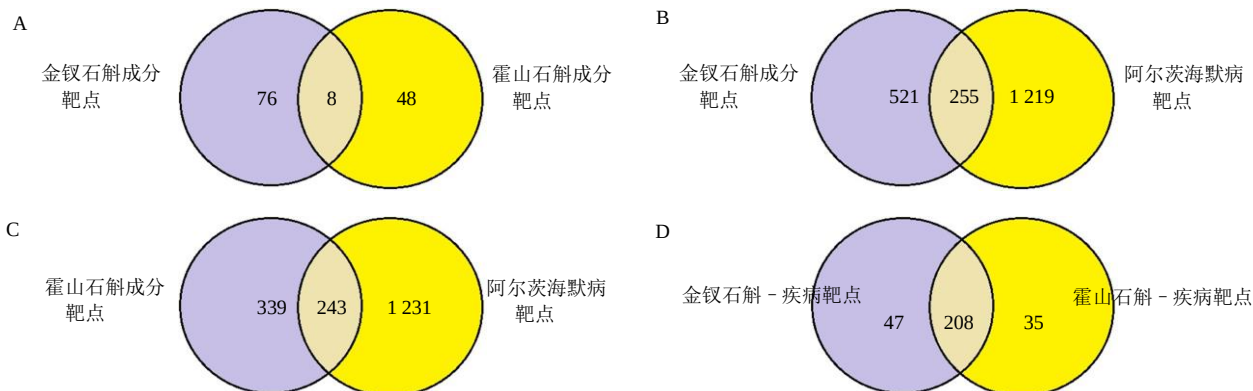
表 1 金钗石斛活性成分
Table 1 Active components of *D. nobile*

编号	金钗石斛	编号	金钗石斛
A1	mubironine B	JC37	3- <i>O</i> -methylgigantol
A2	dendrobine	JC38	moscatilin
A3	3-hydroxy-5-methoxybibenzyl	JC39	chrysotobibenzyl
A4	batatasin III	JC40	crepidatin
A5	tristin	JC41	chrysotoxin
A6	gigantol	JC42	4-hydroxy-3,5',5,-trimethoxybibenzyl
A7	dihydroconiferyl dihydro- <i>p</i> -coumarate	JC43	4,5-dihydroxy-3,5'-dimethoxybibenzyl
A8	syringic acid	JC44	nobilin A
JC1	dendramine	JC45	nobilin C
JC2	(-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,9 <i>S</i> ,11 <i>R</i>)-11-carboxymethyldendrobine	JC35	denobilone B
JC3	dendronobiline A	JC36	3,3',5-trihydroxybibenzyl
JC4	dendroxine	JC46	dendroterpene C
JC5	<i>N</i> -isopentenyl-6-hydroxydendroxinium	JC47	10,12-dihydroxypicrotoxane
JC6	<i>N</i> -isopentenyl-dendroxinium	JC48	6 α ,10,12-trihydroxypicrotoxane
JC7	dendrobine- <i>N</i> -oxide	JC49	nobilomethylene
JC8	nobilonine	JC50	dendronobilin H
JC9	dendroterpene A	JC51	dendrobiumane A
JC10	<i>N</i> - <i>trans</i> -cinnamoyl tyramine	JC52	(+)-(1 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>R</i> ,9 <i>R</i>)-8,12-dihydroxy-copacamphan-3-en-2-one
JC11	<i>N</i> - <i>trans</i> - <i>p</i> -coumaroyl tyramine	JC53	dendronobilin A
JC12	<i>N</i> - <i>cis</i> - <i>p</i> -coumaroyl tyramine	JC54	dendronobilin I
JC13	hircinol	JC55	dendrobane A
JC14	lusianthridin	JC56	(+) δ -cadinen-12,14-diol
JC15	coelonin	JC57	dendronobilin G
JC16	ephemeranthol C	JC58	bullatantriol
JC17	2-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene-4,5,7-triol	JC59	<i>p</i> -hydroxybenzaldehyde
JC18	flavanthridin	JC60	apocynin
JC19	erianthridin	JC61	syringaldehyde
JC20	ephemeranthol A	JC62	coniferyl aldehyde
JC21	4,5-dihydroxy-2-methoxy-9,10-dihydrophenanthrene	JC63	5-hydroxyphenylpropanol
JC22	9,10-dihydro-2,7-dimethoxyphenanthrene-4,5-diol	JC64	nobilone
JC23	1,5,7-trimethoxy phenanthrene-2,6-diol	JC65	dengibsinin
JC24	moscatin	JC66	dengibsin
JC25	lusianthrin	JC67	pinoresinol
JC26	flavanthrinin	JC68	coumarin
JC27	nudol	JC69	isopimpinellin
JC28	confusarin	JC70	(-)-decumbic acid
JC29	fimbriol B	JC71	decumbic acid A
JC30	1,5,6-trimethoxyphenanthrene-4,7-diol	JC72	decumbic acid B
JC31	densiflorol B	JC73	3',4',5'-trimethoxycinnamyl acetate
JC32	cyprapedin	JC74	(+)-denobilone A
JC33	denbinobin	JC75	(-)-denobilone A
JC34	2,3-dihydroxy-7-methoxy-5,8-phenanthrenedione	JC76	dibutyl phthalate

表 2 霍山石斛活性成分

Table 2 Active components of *D. huoshanense*

编号	霍山石斛	编号	霍山石斛
A1	mubironine B	HS21	ethyl 3-(4-hydroxyphenyl)propan
A2	dendrobine	HS22	malic acid
A3	3-hydroxy-5-methoxybibenzyl	HS23	paprazine
A4	batatasin III	HS24	shihunidine
A5	tristin	HS25	syringaresinol
A6	gigantol	HS26	hesperetin
A7	dihydroconiferyl dihydro- <i>p</i> -coumarate	HS27	(+)-syringaresinol
A8	syringic acid	HS28	dihydroresveratrol
HS1	(S)-5-hydroxy-3,4-dimethyl-5-pentylfuran-2(5 <i>H</i>)-one	HS29	moupinamide
HS2	(+)-loliolide	HS30	hygrine
HS3	2(5 <i>H</i>)-furanone,5-hydroxy-3,4-dimethyl-5-pentyl	HS31	erianin
HS4	2,3,4,7-methoxyphenanthrene	HS32	dendrine
HS5	2,4,7-trihydroxy-9,10-dihydrophenanthrene	HS33	oxyresveratrol
HS6	2-hydroxydendrobine	HS34	naringenin
HS7	3,3'-dihydroxy-5-methoxybibenzyl	HS35	3-(4-hydroxyphenyl)-propionic acid ethyl ester
HS8	3',4'-dihydroxy-3,5'-dimethoxy bibenzyl	HS36	3,4,5-trimethoxyphenol-1- <i>O</i> - β - <i>D</i> -glucopyranoside
HS9	3,4'-dihydroxy-5-methoxybibenzyl	HS37	4-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde
HS10	3',5,5',7-tetrahydroxy flavanone	HS38	5-hydroxymethyl furfural
HS11	3-hydroxy-5,4'-dimethoxybibenzyl	HS39	3,4-dihydroxy-5-methoxybenzaldehyde
HS12	4-hydroxybenzaldehyde	HS40	pierardine
HS13	hircinol	HS41	methyl 3-(4-hydroxyphenyl)propionate
HS14	6-hydroxydendroxine	HS42	<i>p</i> -hydroxybenzoic acid
HS15	chrisotoxene	HS43	dihydroferulic acid
HS16	dendrocandine B	HS44	dihydroconiferyl alcohol
HS17	dendrocandine N	HS45	chrysotobibenzyl
HS18	dendrocandine T	HS46	methyl <i>L</i> -pyroglutamate
HS19	dendrocandine U	HS47	crepidamine
HS20	dendrosin B	HS48	dendrocrepine



A-金钗石斛-霍山石斛成分靶点交集图 B-金钗石斛-疾病靶点交集图 C-霍山石斛-疾病靶点交集图 D-金钗石斛-疾病与霍山石斛-疾病靶点交集图

A- target intersection diagram of *D. nobile* – *D. huoshanense* B- target intersection diagram of *D. nobile* – disease C- target intersection diagram of *D. huoshanense* – disease D- target intersection diagram of *D. nobile* – disease and *D. huoshanense* – disease

图 1 药物成分及其预测靶点 Venn 图

Fig. 1 Venn diagram of drug composition and predicted target

显示金钗石斛-霍山石斛共同靶点中治疗阿尔茨海默病的相关通路有磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (PI3K) - 蛋白激酶 B (Akt) 信号通路、神经退行性变的途

径-多种疾病、阿尔茨海默病、Ras 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、Rap1 信号通路、钙离子信号通路、cAMP 信号通路、低氧诱

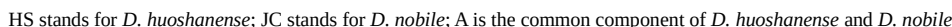


Fig. 2 Drug - active ingredient - disease - target graph



导因子-1 (HIF-1) 信号通路等; 金钗石斛差异靶点中治疗阿尔茨海默病的相关通路有 Toll 样受体信号通路、阿尔茨海默病、神经退行性变的途径 - 多种疾病、细胞衰老等; 霍山石斛差异靶点中治疗阿尔

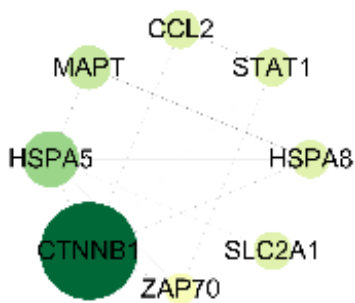


图 5 霍山石斛差异靶点

Fig. 5 Different targets of *D. huoshanense*

茨海默病的相关通路有神经退行性变的途径 - 多种疾病、阿尔茨海默病、MAPK 信号通路、神经营养因子信号通路、甲状腺激素信号通路、Ras 信号通路以及肿瘤坏死因子 (TNF) 信号通路等, 见图 6~8。

3 讨论

经筛选, 金钗石斛与霍山石斛共同成分共有 8 个, 其中 *gigantol* 结合靶点最多, 并有研究表明 *gigantol* 属于石斛中的联苳类化合物, 具有较好的抗肿瘤、抗氧化、增强免疫力等作用, 能够通过激活 PI3K-Akt 显著防止 H_2O_2 诱导的细胞凋亡, 临床

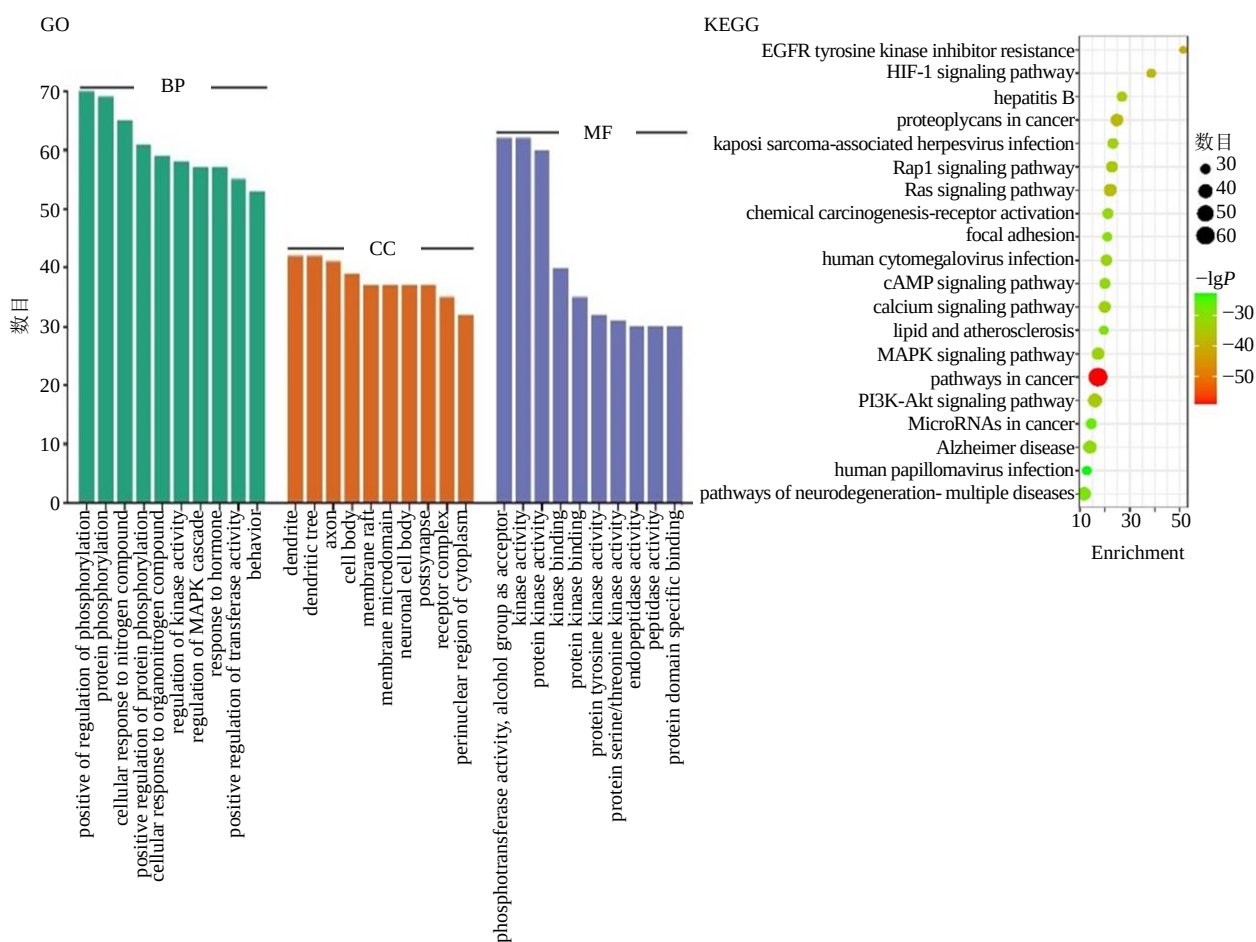


图 6 金钗石斛 - 霍山石斛 GO 功能富集和 KEGG 通路分析

Fig. 6 Analysis of *D. nobile* and *D. huoshanense* common GO function enrichment KEGG pathway analysis

中治疗缺血性疾病有较好疗效^[18-19]; 其次, 金钗石斛的差异成分有 *N-isopentenyl-6-hydroxyden*droxinium、*3-O-methylgigantol*、*moscatilin*、*crepidatin*、*nobilin C* 等, 霍山石斛中还有 *erianin*、*dihydroresveratrol*、*dendrocandin U*、*3-hydroxy-5,4'*-*dimethoxybibenz* 等活性成分, 均以联苳类和生物碱

类成分为主, 以上可能为金钗石斛、霍山石斛治疗阿尔茨海默病的主要活性成分。刘敬等^[20]研究表明, 毛兰素的神经保护作用可能与激活抗凋亡有关, 为未来进一步展开神经系统疾病基础及临床研究奠定基础。

金钗石斛 - 霍山石斛疾病交集靶点中聚 ADP

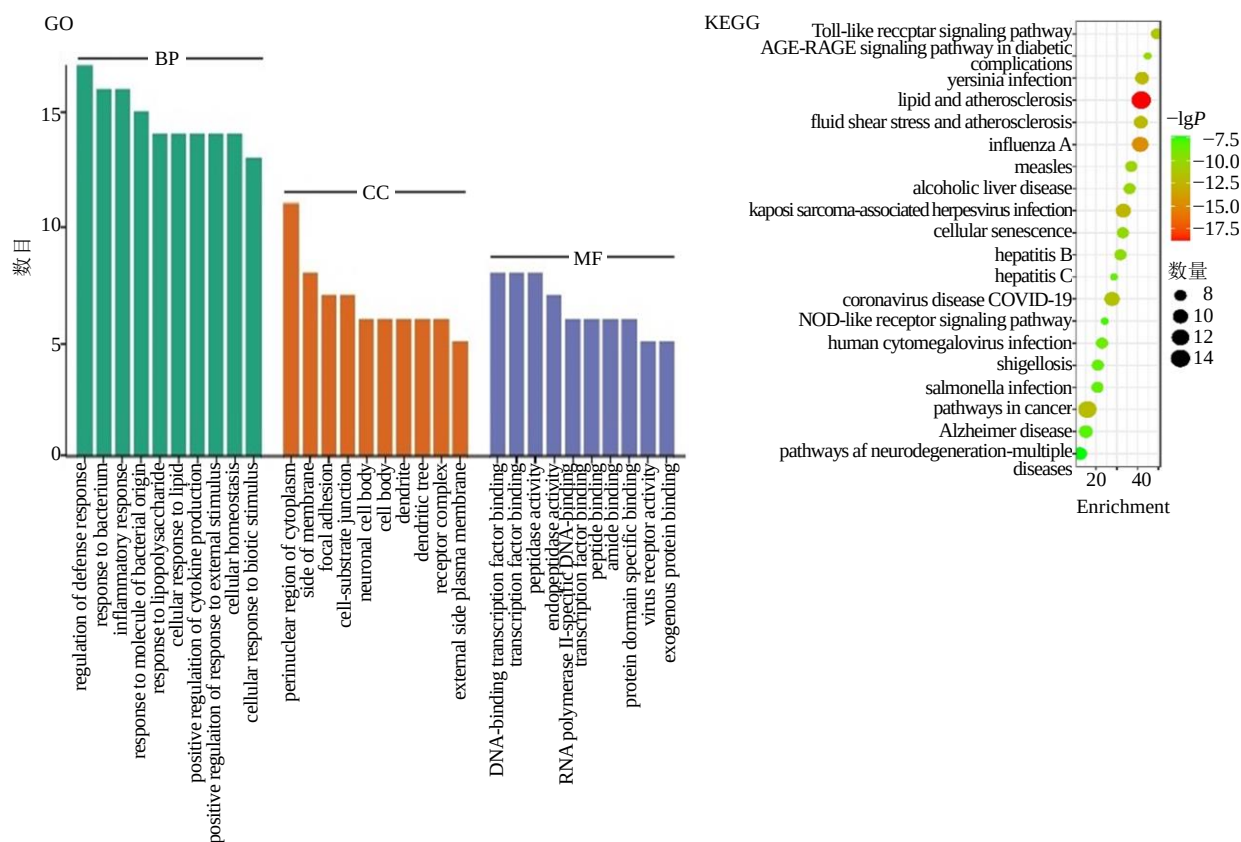


图 7 金钗石斛差异靶点 GO 功能富集和 KEGG 通路分析

Fig. 7 GO functional enrichment and KEGG pathway analysis of *Dendrobium nobile* differential targets

核糖聚合酶 (PARP1)、细胞色素 P45019A1 (CYP19A1)、细胞周期蛋白依赖性激酶 5 激活因子 1 (CDK5R1)、基质金属蛋白酶 1 (MMP1)、花生四烯酸-5-脂加氧酶 (ALOX5)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、雌激素受体 2 (ESR2) 等; 金钗石斛差异靶点中法尼醇 X 受体 (NR1H14)、谷胱甘肽硫转移酶 P1 (GSTP1)、核受体亚家族 3C 组成员 2 (NR3C2) 等; 霍山石斛差异靶点中 V 组磷脂酶 A2 (PLA2G5)、溶质载体家族 2 成员 1 (SLC2A1)、DNA 甲基转移酶 1 (DNMT1) 等。这些靶点可能为金钗石斛与霍山石斛治疗阿尔茨海默病的作用靶点。PPI 网络提示, Akt1、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH)、白蛋白 (ALB)、TNF、酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、血管内皮生长因子 A (VEGFA)、促分裂原活化蛋白激酶 3 (MAPK3)、表皮生长因子受体 (EGFR)、胱天蛋白酶 3 (CASP3)、信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3) 为金钗石斛-霍山石斛共同作用 PPI 网络图中核心靶点; 白细胞介素-6 (IL-6)、Toll 样受体 4 (TLR4)、生长调节致癌基因 β (CXCLB) 等为金钗石斛差异 PPI 网络图中核心靶

点, 连环蛋白 β 1 (CTNNB1)、热休克蛋白 5 (HSPA5)、微管相关蛋白 tau (MAPT) 等为霍山石斛差异 PPI 网络图中核心靶点。研究表明, 激活 PARP1 减少 DNA 损伤, 可以在一定程度上改善细胞衰老^[21]; 雌激素对阿尔茨海默病有一定的神经保护作用, CYP19A1 基因可编码合成雌激素的关键酶, CYP19A1 基因的多态性与阿尔茨海默病相关, 人类 CYP19A1 rs2899472 基因突变会对 A β 42 和 Tau 蛋白水平表达产生影响, 能够增加阿尔茨海默病的发病风险^[22]。此外, Akt1 能够通过调控 Tau 蛋白发挥抗阿尔茨海默病作用; VEGFA 能够有效促进血管生成, 在阿尔茨海默病的发生发展尤其是缺血性阿尔茨海默病的过程中发挥着重要作用; MAPK3 参与多种应激诱导的细胞凋亡, 提高 Tau 蛋白的磷酸化; CASP3 可能会引起 Tau 蛋白异常磷酸化, 从而引起神经元纤维缠结, 造成阿尔茨海默病; 在 A β 的持续刺激下小胶质细胞、星形胶质细胞和单核细胞会释放大量致炎因子, 包括 IL-6、TNF- α 等, 从而不断地加重阿尔茨海默病的炎症反应^[23-24]。金钗石斛和霍山石斛可能通过作用于以上

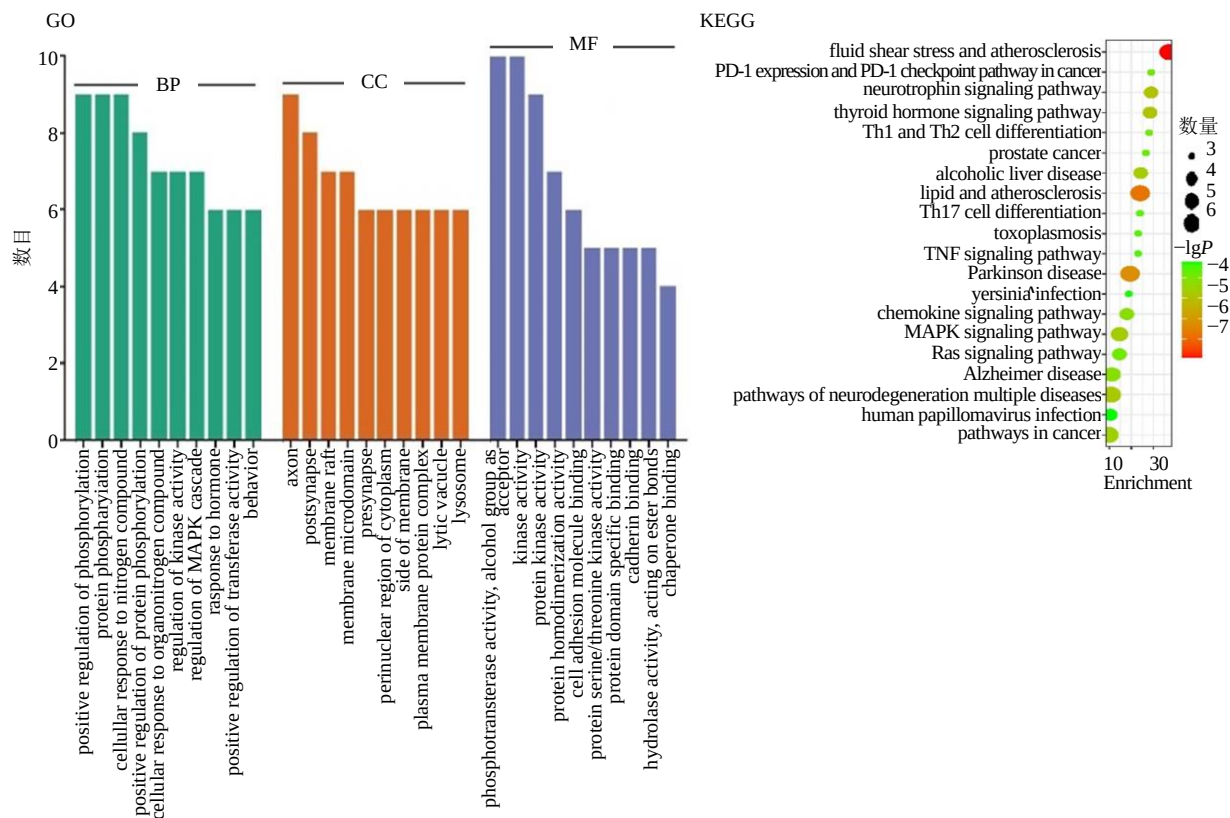


图 8 霍山差异靶点 GO 功能富集和 KEGG 通路分析

Fig. 8 GO functional enrichment and KEGG pathway analysis of *Dendrobium huoshanense* differential targets

靶点通过多种方式起到治疗阿尔茨海默病的作用。

GO 功能与 KEGG 富集分析结果显示金钗石斛与霍山石斛可能是通过 PI3K-Akt 信号通路、神经退行性变的途径 - 多种疾病、阿尔茨海默病等途径,作用在树突、轴突等位置,主要调节激酶活性、蛋白激酶活性、激酶结合、蛋白激酶结合,参与磷酸化正调控、蛋白磷酸化等 BP,发挥治疗阿尔茨海默病的作用。此外,金钗石斛可以通过 Toll 样受体信号通路、细胞衰老作用于神经元细胞体,细胞体,树突,轴突等位置治疗阿尔茨海默病,霍山石斛可以通过 MAPK 信号通路、神经营养因子信号通路等,作用于轴突、神经突触后等位置,通过调节蛋白激酶活性、激酶结合等,参与蛋白磷酸化调节发挥治疗阿尔茨海默病的作用。研究表明,PI3K-Akt 信号通路是神经存活信号转导的主要途径、参与调节大脑认知功能的重要途径,进一步佐证了此项网络药理学结果^[25]。

综上所述,金钗石斛和霍山石斛可能会在凋亡、氧化应激反应、血管生成、基因遗传、炎症反应等多个方面,通过 PI3K-Akt 信号通路、神经退行

性变的途径 - 多种疾病、阿尔茨海默病等多个通路起到抗阿尔茨海默病作用,充分体现了中药多维度、多靶点治疗阿尔茨海默病的优势。此外,相对于霍山石斛,金钗石斛从细胞衰老、炎症反应方面抗阿尔茨海默病可能有一定优势;而霍山石斛除了相同通路外,还可能作用 MAPK 信号通路、神经营养因子信号通路、甲状腺激素信号通路、TNF 信号通路治疗阿尔茨海默病。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陈延,黄敏,汪慧,等. 加减薯蓣丸对阿尔茨海默病小鼠模型肠道菌群和 HMGB1 通路相关蛋白的影响 [J]. 中药药理与临床, 2023, 39(3): 15-19.
- [2] 田文国,王春芳,陈金鹏,等. 中药抗阿尔茨海默病的作用及其机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(10): 3195-3208.
- [3] 刘莹,刘霞,崔平,等. 中国老年人阿尔茨海默病患病率及发展趋势研究 [J]. 中国卫生统计, 2022, 39(6): 878-881.
- [4] 梁艳田,刘佳萌,鲁为,等. 石斛生物碱类成分药理活

- 性及其作用机制研究进展 [J]. 中国食物与营养, 2023, 29(4): 40-47.
- [5] 王龙海, 吴鹏, 王国权, 等. 霍山石斛通过上调突触蛋白 Arc 表达增强衰老小鼠学习记忆的研究 [J]. 安徽中医药大学学报, 2021, 40(5): 70-73.
- [6] 李菲, 刘波, 石京山, 等. 金钗石斛总生物碱抑制海马 tau 蛋白的过度磷酸化 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(9): 752.
- [7] 陈婧超. 石斛中生物碱分离纯化及神经保护作用研究 [D]. 合肥: 合肥工业大学, 2020.
- [8] Yang S, Gong Q H, Wu Q, *et al.* Alkaloids enriched extract from *Dendrobium nobile* Lindl. attenuates tau protein hyperphosphorylation and apoptosis induced by lipopolysaccharide in rat brain [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(5): 712-716.
- [9] Li L S, Lu Y L, Nie J, *et al.* *Dendrobium nobile* Lindl. alkaloid, a novel autophagy inducer, protects against axonal degeneration induced by A β 25-35 in hippocampus neurons *in vitro* [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(4): 329-340.
- [10] 邓光辉, 俞年军, 王妍妍, 等. 霍山石斛活性成分对肝脏疾病作用及其机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(21): 6959-6967.
- [11] 令狐楚, 谷荣辉, 秦礼康. 金钗石斛的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2021, 52(24): 7693-7708.
- [12] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [13] 李墅, 王春兰, 郭顺星. 高效液相色谱法测定金钗石斛中石斛碱含量 [J]. 中国药学杂志, 2009, 44(4): 252-254.
- [14] 宋小蒙, 王洪新, 马朝阳, 等. HPLC-ESI-MS/MS 分析金钗石斛花花色苷组成及其抗氧化活性测定 [J]. 江苏农业科学, 2018, 46(15): 151-154.
- [15] Liu Q F, Chen W L, Tang J, *et al.* Novel bis(bibenzyl) and (propylphenyl) bibenzyl derivatives from *Dendrobium nobile* [J]. *Helv Chim Acta*, 2007, 90(9): 1745-1750.
- [16] 武婷, 张茂生, 张建永, 等. 金钗石斛中一个新的卡达烯型倍半萜葡萄糖苷 [J]. 药学学报, 2019, 54(7): 1257-1259.
- [17] Zhang X, Liu H W, Gao H, *et al.* Nine new sesquiterpenes from *Dendrobium nobile* [J]. *Helv Chim Acta*, 2007, 90(12): 2386-2394.
- [18] 陈欢欢. 石斛酚通过调节 PI3K/Akt 通路发挥抗肿瘤与抗氧化作用 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [19] 吴洁. 石斛酚、丁香酸与 AR 基因、iNOS 基因相互作用初步研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [20] 刘敬, 廉博雯, 黄晓婷, 等. 毛兰素对斑马鱼神经行为的改变研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(14): 1671-1677.
- [21] 蒋婷婷, 刘雅蓉, 施晓艳, 等. 丹皮酚减轻 SIRT6/PARP1 介导的 DNA 损伤抑制血管平滑肌细胞衰老的作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(10): 83-92.
- [22] 谢丽. CYP19A1 及雌激素对阿尔茨海默病作用的研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [23] 韩乐, 王晶, 蒙洁, 等. 基于网络药理学和分子对接探讨党参干预阿尔茨海默症的作用机制 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1559-1562.
- [24] 张运辉, 周小青, 伍大华, 等. 基于网络药理学的淫羊藿治疗阿尔茨海默病作用机制研究 [J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(16): 1945-1951.
- [25] 刘玥欣. 基于 PI3K/AKT 信号通路探讨鹿茸多肽改善轻度认知功能障碍的作用机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.

[责任编辑 高源]